IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: BORREDON et al Serial No.:

Filed: Concurrently Herewith For: MONOMETHYLATION...

HETEROCYCLES

600 Third Avenue New York, NY 10016 July 31, 2003

PRIORITY DOCUMENT

Hon. Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

With respect to the above-captioned application, Applicants claim the priority of the attached application as provided by 35 U.S.C. 119.

Respectfully submitted, Muserlian, Lucas and Mercanti

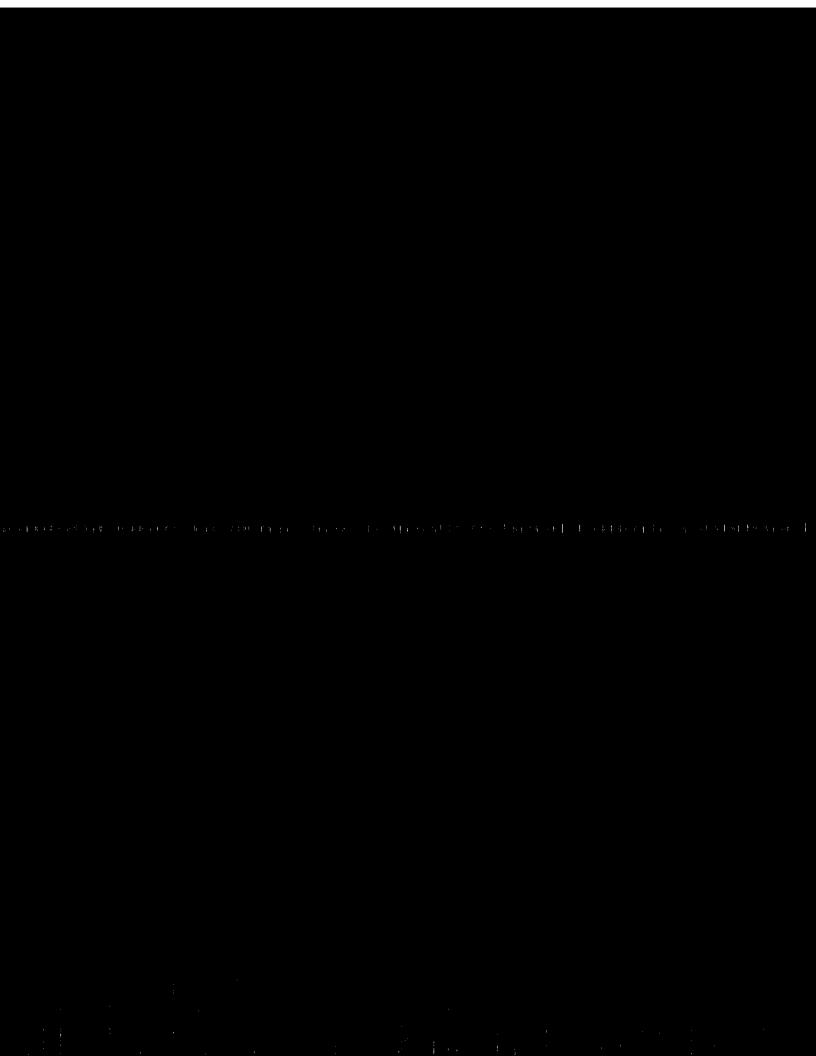
Charles A. Muserlian, 19,683 Attorney for Applicant(s) Tel. # (212) 661-8000

CAM:sd

Enclosure: Certified Priority Document

French Patent Application No. 02 09820 filed August 1, 2002

Return Receipt Postcard



INPI INSTITUT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

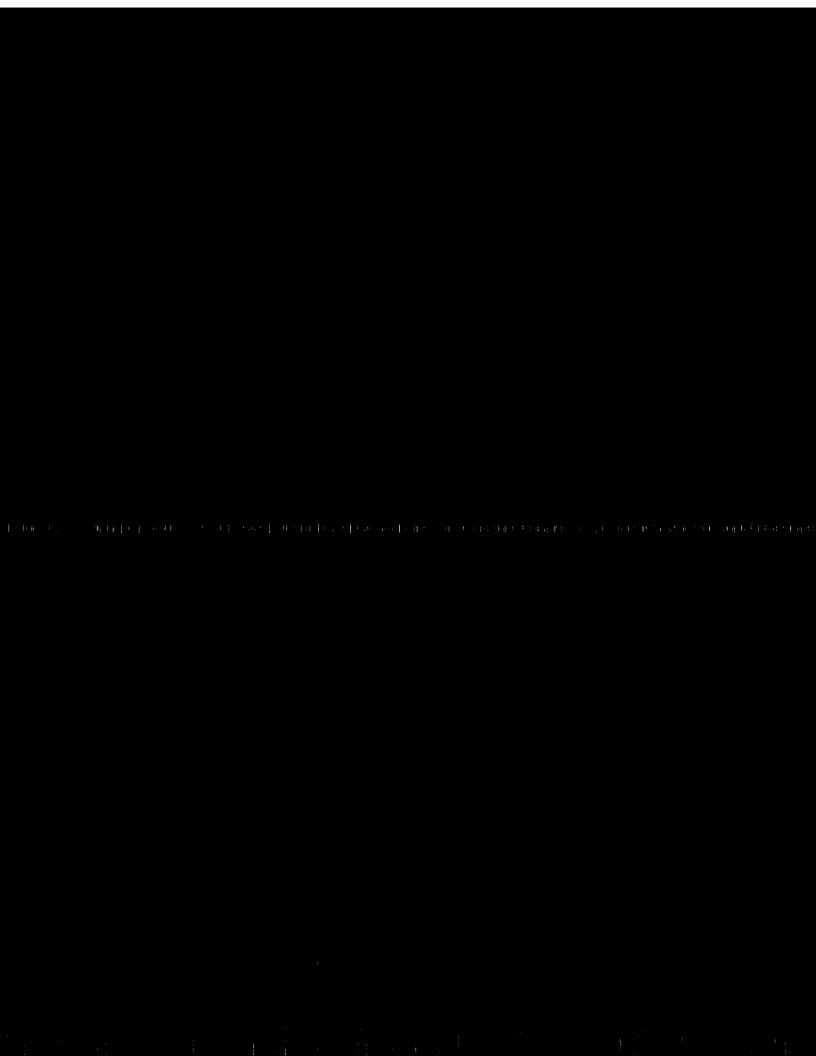
COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 2 7 MAI 2003

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle Le Chef du Département des prévets

Martine PLANCHE







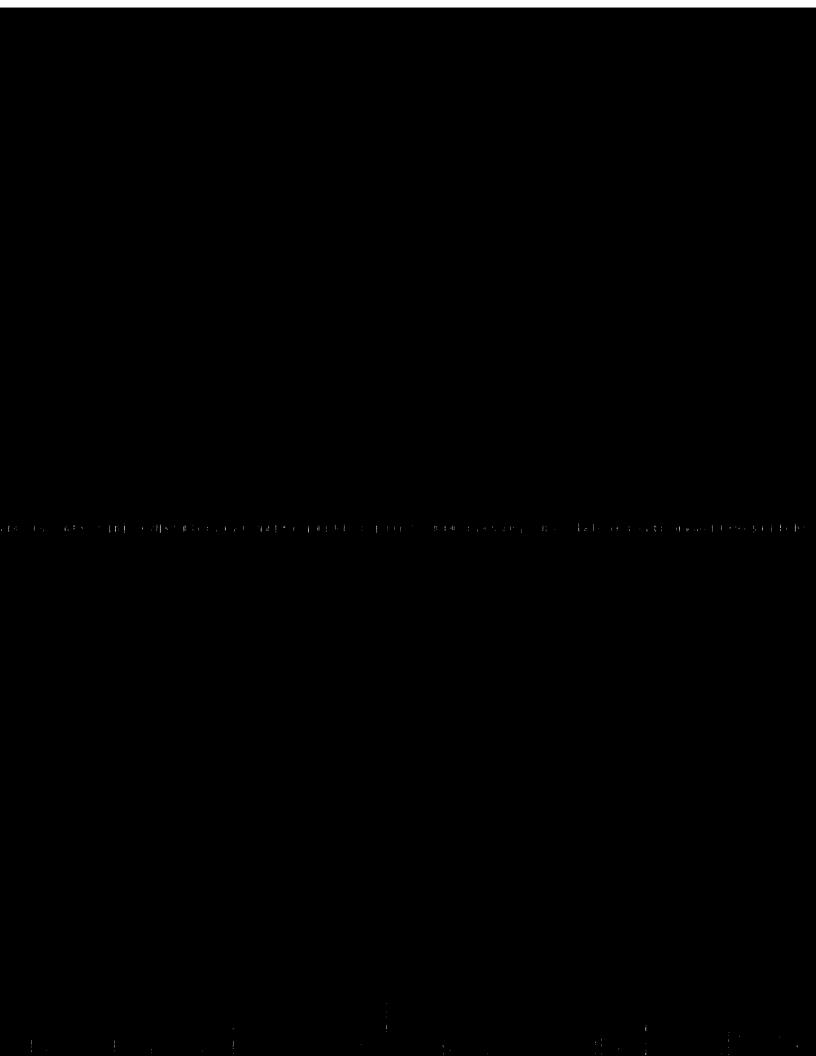
BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ



Code de la propriété intellectuelle - Livre Vi

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Dácaniá A PAIDI			Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire 09 540 W	260899		
REMISE DESARCES UT 2002			NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE			
The 75 INPLEARIS			À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE			
0209820			SNPE			
Nº D'ENREGISTREMENT			Service Propriété Industrielle			
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR			12, Quai Henri IV 75181 PARIS - CEDEX 04			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBU		100	FRANCE			
PAR L'INPI	- 1 AOUT 20	JIJZ				
Vos références p (facultatif) B.1189				1		
				il in the same		
Confirmation d'u	un dépôt par télécopie	N° attribué par l'I	INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des	s 4 cases suivantes			
Demande de	brevet	×				
Demande de	certificat d'utilité					
Demande divi	isionnaire					
	Demande de brevet initiale	No	Date			
ou dome	ande de certificat d'utilité initiale	No	Date / / /			
J	n d'une demande de					
	en Demande de brevet initiale	Ŭ, N°	Date	•		
EN TITRE DE L'I	NVENTION (200 caractères ou	ı espaces maximum)				
1				1		
Procede de in	onométhylation d'hétérocyc	ies azotes				
		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				
String C		Pays ou organisation				
DECLARATIO	DÉCLARATION DE PRIORITÉ		on / N°			
OU REQUÊTI	E DU BÉNÉFICE DE	Date/_/				
LA DATE DE	DÉPÔT D'UNE	Pays ou organisation	/ N° .			
DEMANDE A	INTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation				
DEMINISTER	MILMEONE I WIIQMSE	Date / /	/ N°			
		S'il y a d'a	autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			
FIDERANDE				÷		
DEMANDEL		S'ii ya d'a	autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Su	res		
Nom où deno	mination sociale	SNPE				
	.,	, ,				
Prénoms						
Forme juridiq	ne	Société Anonyme				
N° SIREN Code APE-NA	C	7 1 2 0 1 3 4 3 2				
Code APE-NA	ir	2 4 6 A				
Adresse	Rue	12, Quai Henri IV				
	Code postal et ville	75004 PAR	RIS			
Pays		FRANCE				
Nationalité		Française				
N° de téléphone (facultatif)		01.48.04.66.66				
N° de télécor	oie (facultatif)					
Adresse élect	ronique (facultatif)					



La présente invention concerne un procédé de mono méthylation d'hétérocycles azotés. De tels hétérocycles, comme la famille des azoles, ont des applications dans divers domaines tels que l'agrochimie, la pharmacie, les biotechnologies, les peintures et les colorants.

L'homme du métier connaît déjà des procédés de Nméthylation d'hétérocycles azotés. Certains procédés
consistent à alkyler les hétérocycles azotés avec des
halogènures d'alkyle ou des sulfates d'alkyle, ces
procédés présentent de nombreux inconvénients. Certains
réactifs comme le sulfate de diméthyle sont très
toxiques. De plus, le produit obtenu nécessite un
procédé complexe de purification. Des procédés utilisant
des réactifs moins toxiques pour l'environnement ont
alors été proposés. Ainsi, plusieurs procédés de
méthylation par le carbonate de diméthyle ont été
envisagés.

15

20

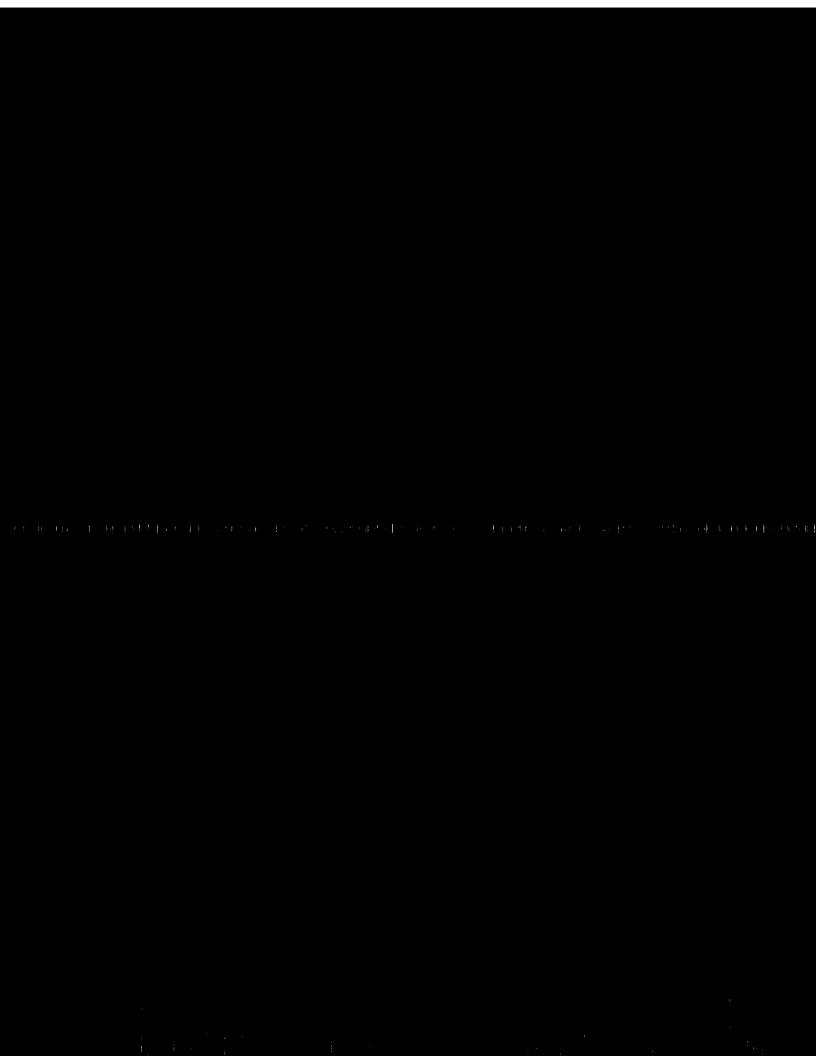
25

30

35

Les auteurs d'un article paru dans Liebigs Ann. Chem. (Liebigs Ann. Chem. 1987, 1, 77) décrivent un procédé de N-méthylation de l'imidazole, du benzimidazole et de leurs dérivés par réaction de l'hétérocycle azoté avec du carbonate de diméthyle en présente d'une base (du carbonate de potassium) et d'un catalyseur de transfert de phase (l'éther couronne [18-6]). Les inconvénients d'une telle synthèse sont le coût élevé et la toxicité de l'éther couronne. De plus, une opération de séparation du catalyseur du milieu réactionnel est nécessaire en fin de réaction.

Un procédé décrit dans le brevet WO 96/08537, ne faisant pas intervenir d'éther couronne a alors été proposé. Ce procédé consiste à produire des pigments organiques en méthylant des hétérocycles par du carbonate de diméthyle, en présence de carbonates ou d'hydroxydes alcalins. La réaction est effectuée à une température comprise entre 80°C et 150°C, sous pression



atmosphérique, présente l'avantage d'être simple de mise en oeuvre. De plus, le fait de soutirer le méthanol en continu, c'est-à-dire de le distiller au fur et à mesure de sa formation, permet de contrôler la température du milieu réactionnel. Cela présente plusieurs avantages. Le procédé est ainsi applicable à plusieurs familles d'hétérocycles azotés et pas seulement aux hétérocycles ayant un point d'ébullition élevé, de l'ordre de 250°C. également d'ajouter permet du carbonate diméthyle en grande quantité dans le milieu réactionnel sans en faire baisser la température. La cinétique de la réaction étant fonction de la quantité de carbonate de diméthyle dans le milieu réactionnel, la réaction est effectuée avec une très bonne cinétique.

Ce procédé s'applique non seulement à des hétérocycles ayant une température d'ébullition de l'ordre de 190°C ou supérieure à 190°C, de l'ordre de 250°C, mais aussi à des hétérocycles ayant des températures d'ébullition plus basses, de l'ordre de 120°C.

15

20:

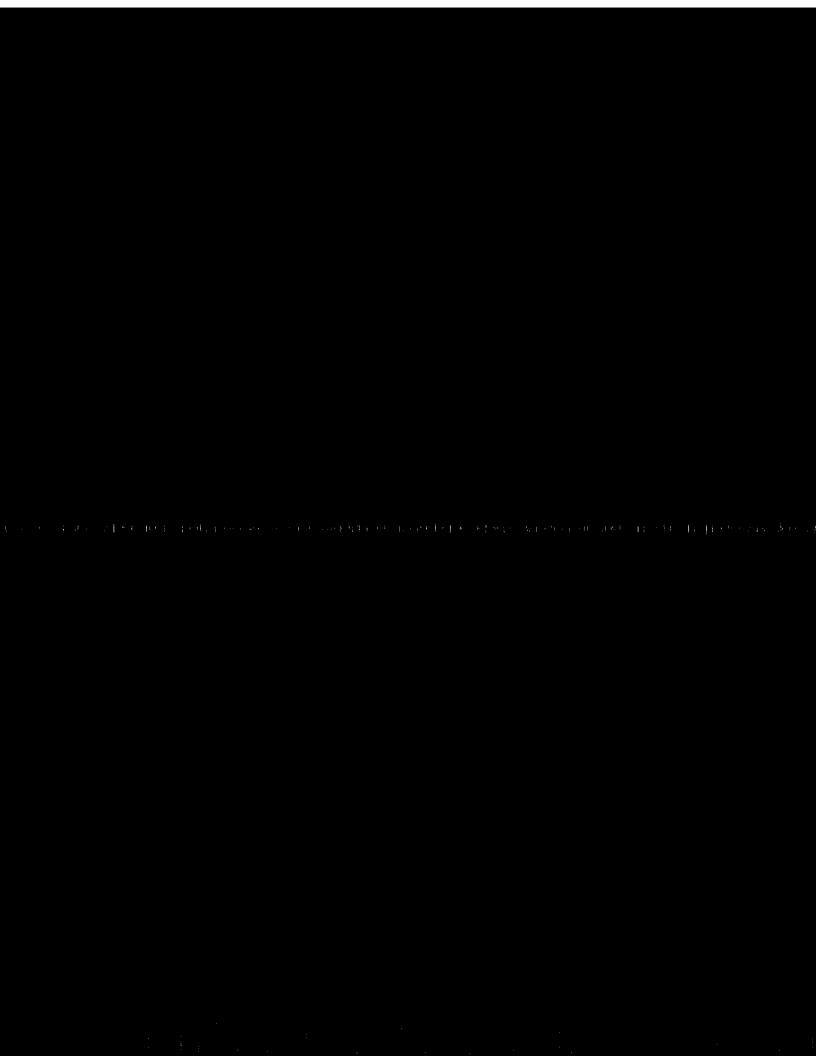
30

35

De façon générale, le procédé s'applique à des hétérocycles ayant une température d'ébullition supérieure ou égale à 120°C.

De préférence, les hétérocycles azotés sont choisis parmi les azoles et leurs dérivés benzéniques, l'indoline, la pyrazolidine, la morpholine, la pipérazine et l'azépine.

On appelle azoles des composés hétérocycliques à cinq chaînons dont au moins un atome d'azote est lié à un atome d'hydrogène. On pourra citer comme azoles contenant un atome d'azote, l'indole et le carbazole et comme azoles contenant deux atomes d'azote l'imidazole, le benzimidazole, le pyrazole et l'indazole. Les azoles contenant trois atomes d'azote sont notamment les triazoles et benzotriazoles et l'azole contenant cinq atomes d'azote est le pentazole.



surmonté par une colonne de distillation et d'un réfrigérant.

On introduit d'abord l'hétérocycle azoté, soit seul, soit avec une partie de la quantité de carbonate de diméthyle qui sera utilisée au cours de la réaction.

Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à une température comprise entre 100°C et 200°C, de préférence entre 120°C et 180°C.

Le procédé étant continu ou semi-continu, le carbonate de diméthyle est ensuite introduit dans le milieu réactionnel avec un débit compris entre 0,001 et 1 mol/mol de substrat.h, le substrat étant l'hétérocycle azoté.

L'hétérocycle azoté peut aussi être introduit en continu, en mélange avec du carbonate de diméthyle, avec un rapport molaire carbonate de diméthyle : hétérocycle azoté compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 3.

Le méthanol produit au cours de la réaction est distillé au fur et à mesure de sa formation.

En fin de réaction, on laisse refroidir le milieu réactionnel à température ambiante et on récupère le produit méthylé.

Lorsque l'hétérocycle azoté contient au moins deux atomes d'azote, liés chacun à un atome d'hydrogène, le 25 produit mono-méthylé formé est également soutiré au fur et à mesure de sa formation.

Les exemples qui suivent illustrent, à titre non limitatif, des variantes de mise en oeuvre de l'invention.

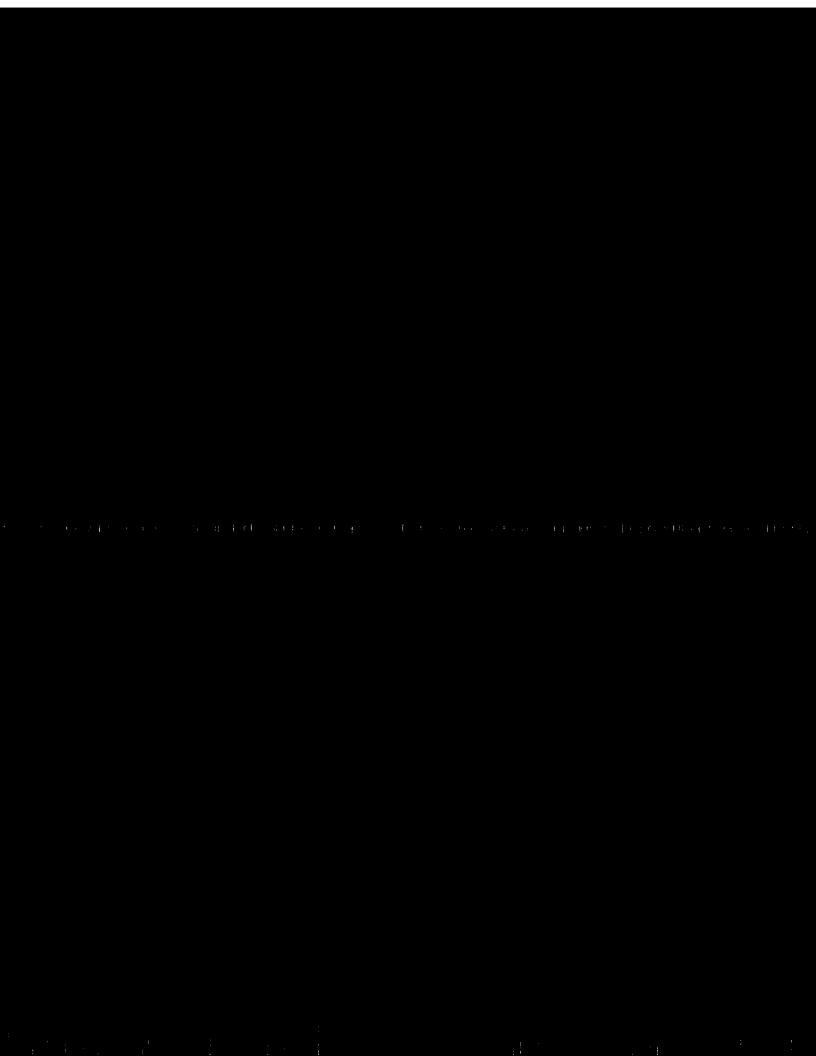
30

10

20

Exemple 1 : synthèse du 1-méthylimidazole

La réaction est effectuée dans un réacteur de 250 ml. Le réacteur est équipé d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un système d'alimentation tel que l'on puisse l'alimenter en continu tout au long de la



Exemples 3 : synthèse de la N-méthylpipérazine

Le montage utilisé est le même que celui décrit à l'exemple 1. On introduit dans le réacteur 43,07g de pipérazine, soit 0,5 mole. On chauffe ensuite le milieu à 110°C et on maintient cette température tout au long de la réaction.

Le carbonate de diméthyle est introduit dans le réacteur avec un débit de 100 mmoles/h, pendant 10 heures.

Le méthanol produit est distillé au fur et à mesure de sa formation. On distille également le carbonate de diméthyle en excès, afin de stabiliser la température du milieu réactionnel à 110°C.

On laisse ensuite refroidir le milieu réactionnel, jusqu'à température ambiante. On récupère 14,52g de 1-méthylpipérazine, soit 0,145 mole, ce qui correspond à un rendement de 29 %.

20 Exemple 4 : synthèse du N-méthylpyrazole

10

15

25

30

35

Le montage utilisé est le même que celui décrit à l'exemple 1.

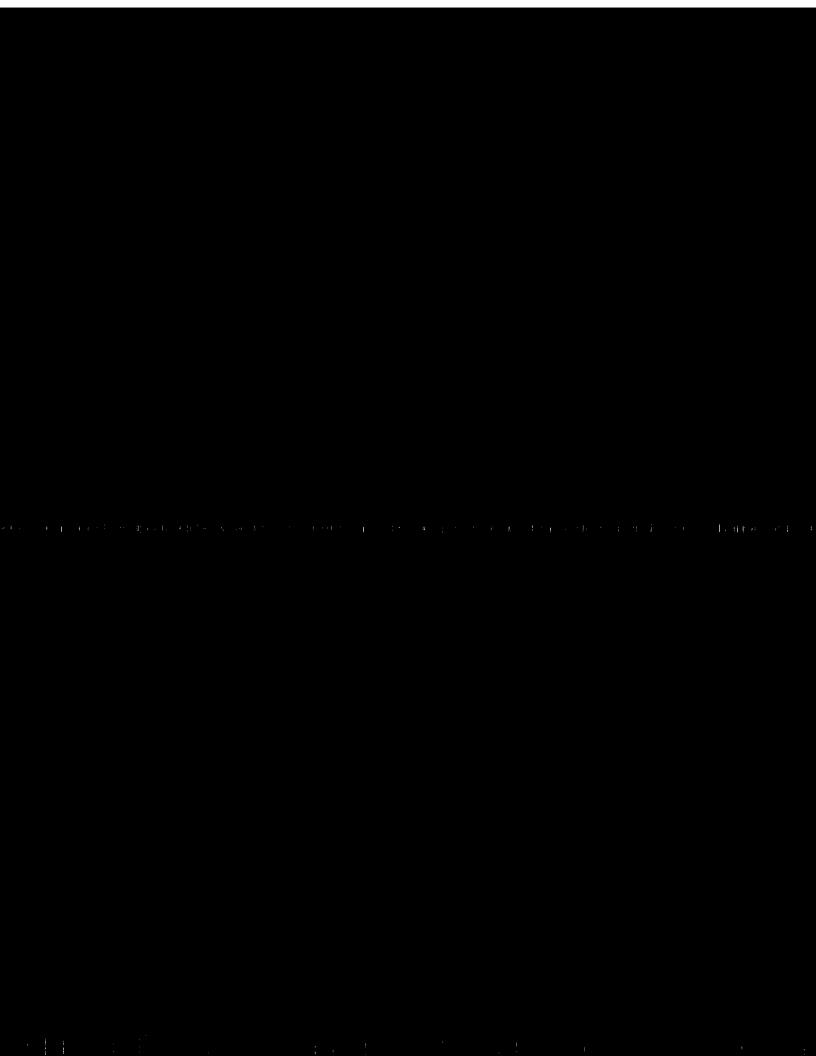
On introduit dans le réacteur 20,64 g de pyrazole, soit 0,3 mole et 4,5 g de carbonate de diméthyle, soit 0,05 mole.

On chauffe ensuite le milieu à 140°C et on maintient cette température tout au long de la réaction.

Le carbonate de diméthyle est introduit dans le réacteur avec un débit de 60 mmoles/h, pendant 8 heures.

Le méthanol produit est distillé au fur et à mesure de sa formation.

On laisse ensuite refroidir le milieu réactionnel, jusqu'à température ambiante. On récupère 17,24g de N-méthylpyrazole, soit 0,21 mole, ce qui correspond à un rendement de 70 %.



On introduit dans le réacteur 20,64g de pyrazole soit 0,3 mole et 4,5g de carbonate de diméthyle, soit 0,05 mole.

On chauffe ensuite le milieu à 140°C puis on introduit le carbonate de diméthyle dans le réacteur avec un débit de 60 mmoles/h (soit 5,4 g/h), pendant 8 heures. Le soutirage du méthanol formé n'a pas été effectué.

On constate que la température du milieu réactionnel est restée stable à 140°C pendant 1 heure puis a 115°C progressivement jusqu'à en fin réaction. On laisse ensuite refroidir le milieu réactionnel, jusqu'à température ambiante. On récupère seulement 3,53g de N-méthylpyrazole soit 0,042 mole, ce qui correspond à un rendement de 14%.

Le N-méthylpyrazole est donc obtenu avec un rendement nettement inférieur (14 %) à celui obtenu avec le procédé objet de l'invention, avec soutirage du méthanol (rendement de 70 %, exemple 4).

20

10

15

25

30



7. - Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le carbonate de diméthyle est introduit dans le milieu réactionnel avec un débit compris entre 0,001 mol/mol d'hétérocycle azoté.h et 1 mol/mol d'hétérocycle azoté.h.

8. - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle azoté contient au moins deux atomes d'azote liés chacun à un atome d'hydrogène.

9. - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'hétérocycle azoté mono-méthylé est soutiré en continu.



Ugue IO IU/UU/UZ



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

éléphone : 01 53 04 53	3 04 Télécopie : 01 42 93 59 30	Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire 08 113 W /26	6089
Vos références pour ce dossier (facultatif)		B.1189 - PI/D7	
N° D'ENREGIST	REMENT NATIONAL	07,00820	
TITRE DE L'INVE	NTION (200 caractères ou es		
Procédé de mone	ométhylation d'hétérocycles	sazotes	į
÷			
LE(S) DEMAND	EUR(S):		
SNPE			
12, Quai Henri I	IV		
75004 - PARIS			
	·		
		(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeur otez chaque page en indiquant le nombre total de pages).	s,
Nom		BORREDON	
Prénoms		Elisabeth	
Adresse	Rue	6, Impasse de la Menthe	
	Code postal et ville	31170 TOURNEFEUILLE	
Société d'apparte	enance (facultatif)		
Nom		GASET	
Prénoms		Antoine	
Adresse	Rue	75, Allée de Brienne	
	Code postal et ville	31000 TOULOUSE	
Société d'apparte	enance (facultatif)		
Nom			
Prénoms	~		
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Societé d'apparte	enance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		25 JUIL. 2002 Maligih	٠
Carol WALIGO Chef du Service PG 10206	DRSK1 e Propriété Industrielle		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire, Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.